

原发性高血压患者脂蛋白相关磷脂酶A2与高血压肾病的相关性分析

祝慧敏, 陈 瞳, 韩 迪*

青岛大学附属医院全科医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘 要

目的: 探讨原发性高血压患者脂蛋白相关磷脂酶A2 (Lp-PLA2)与高血压肾病发生率之间的关系。方法: 回顾性分析2022年8月到2023年2月青岛大学第一附属医院收治的455例患者的临床资料, 根据估算肾小球滤过率(eGFR)是否降低将患者分为高血压肾病组(115例)和非高血压肾病组(330例), 两组患者均采用卡方检验、Spearman相关性分析、logistic回归分析等统计学方法, 比较Lp-PLA2、血常规、血脂谱、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿酸(UA)、胱抑素C (Cys-C)、尿素/肌酐(Urea/Crea)等指标在两组之间差异性。结果: 在原发性高血压患者中25.3%诊断为高血压肾病, 高血压肾病组和非高血压肾病组患者的Lp-PLA2水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 经多因素logistic回归分析结果提示, Lp-PLA2 (β : 0.866, OR: 0.011, 95%CI: 1.215~4.647)、冠状动脉粥样硬化性心脏病(β : 3.011, OR: 0.001, 95%CI: 3.195~128.975)、糖尿病(β : 0.720, OR: 0.032, 95%CI: 1.064~3.967)、胱抑素C (Cys-C) (β : 5.133, OR < 0.001, 95%CI: 40.854~703.289)、TC (β : 0.623, OR < 0.001, 95%CI: 1.399~2.487)是高血压肾病的危险因素($P < 0.05$); Lp-PLA2与高血压肾病的相关性分析结果提示两者具有显著相关性(OR = 5.077, $P < 0.001$)。在调整年龄、性别、体重指数(BMI)、高血压病程、HbA1c、血脂、血压(BP)、有无冠心病和颈动脉斑块等因素后, Lp-PLA2水平的升高也与高血压肾病独立相关(OR = 2.487, $P = 0.003$)。Spearman相关分析结果提示, Lp-PLA2水平与eGFR呈负相关(OR = -0.372, $P < 0.001$), 与Cys-c呈正相关(OR = 0.239, $P < 0.001$)。结论: 血浆Lp-PLA2水平升高与原发性高血压患者高血压肾病的发生发展相关, Lp-PLA2可作为高血压肾病早期检测和随访的生物标志物。

关键词

脂蛋白相关磷脂酶A2, 原发性高血压, 高血压肾病, 估算肾小球滤过率, 胱抑素C

Analysis of the Relationship between Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Hypertensive Nephropathy in Patients with Primary Hypertension

*通讯作者。

文章引用: 祝慧敏, 陈瞳, 韩迪. 原发性高血压患者脂蛋白相关磷脂酶A2与高血压肾病的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2573-2583. DOI: 10.12677/acm.2024.1451722

Huimin Zhu, Tong Chen, Di Han*

Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University Shandong Province,
Qingdao Shandong

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Objective: The objective of this study was to explore the relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and the incidence of hypertensive nephropathy in patients with primary hypertension. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 455 patients admitted to the First Affiliated Hospital of Qingdao University from August 2022 to February 2023. Based on whether estimated glomerular filtration rate (eGFR) was reduced, patients were divided into a hypertensive nephropathy group (115 cases) and a non-hypertensive nephropathy group (330 cases). Statistical methods such as chi-square test, Spearman correlation analysis, and logistic regression analysis were used to compare Lp-PLA2 levels, complete blood count, lipid profile, glycated hemoglobin, uric acid, cystatin C (Cys-C), urea/creatinine, and other indicators between the two groups. **Results:** Among patients with primary hypertension, 25.3% were diagnosed with hypertensive nephropathy. The Lp-PLA2 levels in the hypertensive nephropathy group were higher than those in the non-hypertensive nephropathy group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that Lp-PLA2 (β : 0.866, OR: 0.011, 95%CI: 1.215~4.647), coronary artery atherosclerotic heart disease (β : 3.011, OR: 0.001, 95%CI: 3.195~128.975), diabetes (β : 0.720, OR: 0.032, 95%CI: 1.064~3.967), cystatin C (β : 5.133, OR < 0.001, 95%CI: 40.854~703.289), and total cholesterol (β : 0.623, OR < 0.001, 95%CI: 1.399~2.487) were risk factors for hypertensive nephropathy ($P < 0.05$). The correlation analysis indicated a significant association between Lp-PLA2 and hypertensive nephropathy (OR = 5.077, $P < 0.001$). After adjusting for factors such as age, gender, body mass index, hypertension duration, glycated hemoglobin, lipid profile, blood pressure, presence of coronary heart disease, and carotid plaque, the elevated level of Lp-PLA2 was independently associated with hypertensive nephropathy (OR = 2.487, $P = 0.003$). Spearman correlation analysis revealed a negative correlation between Lp-PLA2 levels and estimated glomerular filtration rate (eGFR) (OR = -0.372, $P < 0.001$), and a positive correlation with cystatin C (OR = 0.239, $P < 0.001$). **Conclusion:** Elevated plasma Lp-PLA2 levels are associated with the incidence and progression of hypertensive nephropathy in patients with primary hypertension. Lp-PLA2 can serve as a biomarker for early detection and follow-up of hypertensive nephropathy.

Keywords

Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Essential Hypertension, Hypertensive Nephropathy, Estimated Glomerular Filtration Rate, Cystatin C

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高血压影响全球超过 10 亿人[1], 并可能对靶器官产生一系列破坏性影响。全球负担疾病研究(Global

burden disease research, GBD) 2017 指出, 肾脏是高血压损伤的主要靶器官之一。高血压肾病的患病率呈逐年增加趋势; 是终末期肾脏疾病(End-stage Renal Disease, ESRD)的第二大常见原因[2]。中国肾脏疾病网络数据(China kidney disease network, CK-NET) 2016 显示, 我国住院慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者中高血压肾病占比高达 20.78%, 也是继糖尿病肾病的第二位致病原因[3]。此外, CKD 包括由高血压引起的慢性肾病, 已被证明是不良心血管结局的一个强有力的独立危险因素[4]。目前除了血管紧张素受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂外, 阻断高血压肾病进展的治疗选择有限, 需要其他策略来保护肾功能[5]。

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是一种已被证实与动脉粥样硬化独立相关的促炎酶, 是血管壁炎症的标志[6] [7], 高血压肾病为高血压引起的微小血管病变, 与动脉粥样硬化性疾病具有相似的病理基础, 而 Lp-PLA2 与高血压肾病之间的关系尚不清楚。本研究旨在通过横断面研究探讨 LP-PLA2 与高血压肾病的关系, 为寻找更有效的治疗策略和保护肾功能提供指导意义。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性分析 2022 年 8 月到 2023 年 2 月青岛大学第一附属医院收治的 455 例患者的临床资料, 根据估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)是否降低将患者分为高血压肾病组(115 例)和非高血压肾病组(330 例), 高血压肾病组男性(48 例), 女性(67 例), 非高血压肾病组男性(173 例), 女性(167 例), 年龄范围为 27~90 岁(63.80 ± 11.15 岁), 诊断为高血压肾病的患者 115 例(25.3%)。本研究经青岛大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准(QYFY WZLL 28231)。纳入标准: 符合《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》[8]的高血压诊断标准: ① 即在未使用降压药物的情况下, 非同日 3 次测量诊室血压, 平均收缩压 ≥ 140 或/和舒张压 ≥ 90 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$); ② 或已确认为高血压目前正在服用降压药物的患者。排除标准: ① 患有继发性高血压; ② 原发性肾脏病; ③ 糖尿病肾病; ④ 任何影响肾功能的疾病(如感染、休克、接触毒物、烧伤、严重肌病等); ⑤ 恶性肿瘤、活动性出血、自身免疫疾病、主动脉夹层、肺栓塞、恶病质等疾病患者。

2.2. 方法

记录患者年龄、性别、身高、体重、入院时的血压(blood pressure, BP)、高血压持续时间, 有无糖尿病、冠心病、颈动脉斑块及超声心动图的相关检查结果。患者的初始体重指数(body mass index, BMI)计算为体重(公斤)除以身高(米)的平方。

男性: $eGFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2) = (140 - \text{年龄}) * \text{体重(kg)/血肌酐}(\mu\text{mol/L}) * 1.23$; 女性: $eGFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2) = (140 - \text{年龄}) * \text{体重(kg)/血肌酐}(\mu\text{mol/L}) * 1.04$ 。

MHR (Monocytes/high-density lipoprotein cholesterol)为单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值。

2.3. 观察指标及评价标准

收集两组患者的糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、单核细胞(monocyte, mono#)、脂类(总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、尿素/肌酐比值(Urea/Crea)、胱抑素 C (Cystatin C, Cys-C)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、尿酸(uric acid, UA)、左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)水平等数据。

根据高血压肾病诊断和治疗中国专家共识(2022) [4]高血压肾病诊断标准: ① 患原发性高血压; ②

eGFR 降低[正常参考值 $\geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]。将患者分为高血压肾病组和非高血压肾病组。符合上述高血压肾病诊断标准的 115 例患者作为高血压肾病组,符合原发性高血压诊断标准但不伴有 eGFR 降低的 340 例患者作为非高血压肾病组。

2.4. 统计学方法

采用 spss22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearman 相关性分析,并采用 logistic 回归分析影响因素。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。不符合正态分布的采用中位数和四分位数描述[M(P25, P75)]。

3. 结果

3.1. 高血压肾病组与非高血压肾病组的 Lp-PLA2 比较

高血压肾病患者 Lp-PLA2、收缩压、BMI、HbA1c、TG、TC、UA、HDL-C、Cys-C、MHR 高于非高血压肾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$),糖尿病、冠心病、颈动脉斑块发生率高于非高血压肾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。eGFR、HDL-C 低于非高血压肾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 1)。

Table 1. Univariate analysis of the influencing factors of hypertensive nephropathy ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 单因素分析高血压肾病的影响因素($\bar{x} \pm s$)

| | 高血压肾病 | | Z/ χ^2 | P |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|--------|
| | 无(n = 340) | 有(n = 115) | | |
| Lp-PLA2 ($\mu\text{g}/\text{L}$) | 133.17 (103.19, 172.00) | 195.39 (152.47, 243.00) | 8.487 | <0.001 |
| 冠状动脉粥样硬化性心脏病[有, n(%)] | 275 (80.9%) | 113 (98.3%) | 20.668 | <0.001 |
| 糖尿病[有, n(%)] | 111 (32.6%) | 60 (52.2%) | 13.968 | <0.001 |
| 颈动脉斑块[有, n(%)] | 249 (73.2%) | 101 (87.8%) | 10.306 | 0.001 |
| 年龄(岁) | 63 (55, 68) | 67 (59, 72) | -3.683 | <0.001 |
| 性别[男, n(%)] | 173 (50.9%) | 48 (41.7%) | 2.876 | 0.090 |
| BMI (kg/m^2) | 25.8 (23.9, 27.3) | 26.5 (24.8, 28.6) | -3.237 | 0.001 |
| 收缩压(mmHg) | 137 (126, 148) | 142 (128, 152) | -2.004 | 0.045 |
| 舒张压(mmHg) | 76 (70, 84) | 78 (72, 84) | -0.755 | 0.450 |
| 高血压病程(年) | 5 (3, 10) | 10 (5, 20) | -5.464 | <0.001 |
| Cys-C (mg/L) | 0.89 (0.79, 1.01) | 1.21 (1.01, 1.46) | -11.067 | <0.001 |
| HDL-C (mmol/L) | 1.31 (1.12, 1.56) | 1.19 (1.06, 1.35) | -3.734 | <0.001 |
| LDL-C (mmol/L) | 2.46 (1.77, 3.15) | 2.83 (1.90, 3.85) | -3.019 | 0.003 |
| TG (mmol/L) | 1.18 (0.87, 1.69) | 1.41 (0.95, 2.06) | -2.000 | 0.045 |
| TC (mmol/L) | 4.26 (3.51, 5.08) | 4.72 (3.70, 5.80) | -2.890 | 0.004 |

续表

| | | | | |
|------------------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|
| mono# (*10 ⁹ g/L) | 0.47 (0.37, 0.59) | 0.49 (0.37, 0.60) | -0.664 | 0.507 |
| MHR | 0.35 (0.26, 0.47) | 0.39 (0.30, 0.54) | -2.317 | 0.021 |
| Urea/Crea (mg/dL) | 15.54 (12.78, 19.17) | 16.22 (13.28, 18.97) | -0.562 | 0.574 |
| UA (μmol/L) | 341 (278, 394) | 376 (324, 429) | -3.945 | <0.001 |
| Hb (g/L) | 138 (127, 149) | 136 (125, 143) | -1.928 | 0.054 |
| HbA1c (%) | 6.1 (5.7, 6.8) | 6.3 (5.8, 7.4) | -2.455 | 0.014 |
| LVEF (%) | 63 (61, 64) | 62 (60, 64) | -1.635 | 0.102 |

注: 1 mmHg = 0.133 kPa, Lp-PLA2 为脂蛋白相关磷脂酶 A2; eGFR 为估算肾小球滤过率; BMI 为体重指数; MHR 为单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值; LVEF 为左室射血分数; Cys-C 为胱抑素-C; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; TG 为甘油三酯; TC 为总胆固醇; mono# 为单核细胞; Urea/Crea 为尿素/肌酐; UA 为尿酸; Hb 为血红蛋白; HbA1c 糖化血红蛋白。

3.2. 正常 Lp-PLA2 组与高 Lp-PLA2 组高血压肾病发生率的比较

根据美国临床内分泌学家协会(AACE)的血脂异常管理和动脉粥样硬化内分泌实践指南[9]中提出的与心血管风险增加相关的临床临界值(Lp-PLA2 < 200 或 ≥200 ng/mL), 将患者分为正常 Lp-PLA2 组和高 Lp-PLA2 组。高 Lp-PLA2 (≥200 ng/mL)组患者的 BP、BMI、HbA1c、TG、TC、LDL、Cys-C、MHR、UA 水平高于正常 Lp-PLA2 组, 差异有统计学意义(P < 0.05); HDL 水平低于正常 Lp-PLA2, 差异有统计学意义(P < 0.05) (表 2)。

Table 2. Single factor analysis of the influencing factors of high LP-PLA2 ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 单因素分析高 LP-PLA2 的影响因素($\bar{x} \pm s$)

| | LP-PLA2 | | χ^2/Z | P |
|--------------------------|-------------------|-------------------|------------|--------|
| | <200 (n = 348) | ≥200 (n = 107) | | |
| 高血压肾病[有, n(%)] | 60 (17.2%) | 55 (51.4%) | 50.565 | <0.001 |
| 冠状动脉粥样硬化性心脏病[有, n(%)] | 288 (82.8%) | 100 (93.5%) | 7.461 | 0.006 |
| 糖尿病[有, n(%)] | 119 (34.2%) | 52 (48.6%) | 7.237 | 0.007 |
| 颈动脉斑块[有, n(%)] | 260 (74.7%) | 90 (84.1%) | 4.073 | 0.044 |
| 年龄(岁) | 63 (56, 68) | 67 (58, 71) | -2.689 | 0.007 |
| 性别[男, n(%)] | 154 (44.3%) | 67 (62.6%) | 11.048 | 0.001 |
| BMI (Kg/m ²) | 25.9 (24.0, 27.1) | 26.4 (24.8, 29.1) | -3.426 | 0.001 |
| 收缩压(mmHg) | 136 (126, 147) | 142 (129, 155) | -2.775 | 0.006 |
| 舒张压(mmHg) | 76 (70, 83) | 79 (74, 88) | -2.758 | 0.006 |
| 高血压病程(年) | 5 (3, 10) | 9 (3, 15) | -2.515 | 0.012 |
| Cys-C (mg/L) | 0.93 (0.81, 1.08) | 1.00 (0.88, 1.25) | -3.938 | <0.001 |

续表

| | | | | |
|------------------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|
| HDL-C (mmol/L) | 1.30 (1.12, 1.54) | 1.20 (1.07, 1.36) | -2.435 | 0.015 |
| LDL-C (mmol/L) | 2.35 (1.66, 3.12) | 3.06 (2.46, 4.03) | -6.264 | <0.001 |
| TG (mmol/L) | 1.15 (0.85, 1.64) | 1.51 (0.96, 2.11) | -2.910 | 0.004 |
| TC (mmol/L) | 4.11 (3.47, 4.95) | 5.10 (4.23, 6.08) | -6.153 | <0.001 |
| mono# (*10 ¹² /L) | 0.46 (0.36, 0.58) | 0.49 (0.41, 0.63) | -2.080 | 0.038 |
| MHR | 0.35 (0.25, 0.47) | 0.40 (0.32, 0.54) | -2.712 | 0.007 |
| Urea/Crea (mg/dL) | 15.57 (12.98, 19.09) | 16.29 (12.55, 18.97) | -0.176 | 0.861 |
| UA (μmol/L) | 343 (282, 394) | 376 (321, 419) | -2.989 | 0.003 |
| Hb (g/L) | 137 (127, 146) | 139 (126, 149) | -0.992 | 0.321 |
| HbA1c (%) | 6.0 (5.7, 6.8) | 6.4 (5.8, 7.6) | -2.955 | 0.003 |
| LVEF (%) | 62 (60, 64) | 63 (60, 64) | -0.313 | 0.754 |

注: 1 mmHg = 0.133 kPa, Lp-PLA2 为脂蛋白相关磷脂酶 A2; eGFR 为估算肾小球滤过率; BMI 为体重指数; MHR 为单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值; LVEF 为左室射血分数; Cys-C 为胱抑素-C; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; TG 为甘油三酯; TC 为总胆固醇; mono# 为单核细胞; Urea/Crea 为尿素/肌酐; UA 为尿酸; Hb 为血红蛋白; HbA1c 糖化血红蛋白。

3.3. 高血压肾病的影响因素

logistic 回归分析结果提示, Lp-PLA2 (β : 0.866, OR: 0.011, 95%CI: 1.215~4.647)、冠状动脉粥样硬化性心脏病(β : 3.011, OR: 0.001, 95%CI: 3.195~128.975)、糖尿病(β : 0.720, OR: 0.032, 95%CI: 1.064~3.967)、Cys-c (β : 5.133, OR < 0.001, 95%CI: 40.854~703.289)、TC (β : 0.623, OR < 0.001, 95%CI: 1.399~2.487)是高血压肾病的危险因素($P < 0.05$) (表 3、表 4)。

Table 3. Allocation of independent variables

表 3. 自变量赋值情况

| 变量 | 变量类型 | 赋值情况 |
|--------------------------|-------|------------------|
| Lp-PLA2 (μg/L) | 连续型变量 | 原始数值 |
| 高血压肾病 | 分类变量 | <60 = 1, ≥60 = 0 |
| 冠状动脉粥样硬化性心脏病 | 分类变量 | 有 = 1, 无 = 0 |
| 糖尿病 | 分类变量 | 有 = 1, 无 = 0 |
| 颈动脉斑块 | 分类变量 | 有 = 1, 无 = 0 |
| 年龄(岁) | 连续型变量 | 原始数值 |
| BMI (kg/m ²) | 连续型变量 | 原始数值 |
| 收缩压(mmHg) | 连续型变量 | 原始数值 |
| 高血压病程(年) | 连续型变量 | 原始数值 |
| Cys-C (mg/L) | 连续型变量 | 原始数值 |

续表

| | | |
|--------------------------|-------|------|
| HDL-C (mmol/L) | 连续型变量 | 原始数值 |
| LDL-C (mmol/L) | 连续型变量 | 原始数值 |
| TG (mmol/L) | 连续型变量 | 原始数值 |
| TC (mmol/L) | 连续型变量 | 原始数值 |
| MHR | 连续型变量 | 原始数值 |
| UA ($\mu\text{mol/L}$) | 连续型变量 | 原始数值 |
| HbA1c (%) | 连续型变量 | 原始数值 |

注：1 mmHg = 0.133 kPa；Lp-PLA2 为脂蛋白相关磷脂酶 A2；BMI 为体重指数；MHR 为单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值；Cys-C 为胱抑素-C；HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇；TG 为甘油三酯；TC 为总胆固醇；UA 为尿酸；HbA1c 糖化血红蛋白。

Table 4. Multiple linear regression analysis of the influencing factors of hypertensive nephropathy

表 4. 高血压肾病影响因素的多元线性回归分析

| | β | S.E | wald | OR | Exp(B) | EXP(B)的 95%置信区间 | |
|-----------------------------|---------|-------|--------|--------|---------|-----------------|---------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| Lp-PLA2 ($\mu\text{g/L}$) | 0.866 | 0.342 | 6.400 | 0.011 | 2.377 | 1.215 | 4.647 |
| 冠状动脉粥样硬化性心脏病 | 3.011 | 0.943 | 10.183 | 0.001 | 20.298 | 3.195 | 128.975 |
| 糖尿病 | 0.720 | 0.336 | 4.596 | 0.032 | 2.054 | 1.064 | 3.967 |
| 颈动脉斑块 | 0.780 | 0.428 | 3.327 | 0.068 | 2.181 | 0.944 | 5.042 |
| 年龄(岁) | 0.003 | 0.017 | 0.030 | 0.863 | 1.003 | 0.970 | 1.037 |
| BMI (kg/m^2) | 0.089 | 0.055 | 2.600 | 0.107 | 1.093 | 0.981 | 1.219 |
| 收缩压(mmHg) | 0.007 | 0.009 | 0.605 | 0.437 | 1.007 | 0.990 | 1.024 |
| 高血压病程(年) | 0.033 | 0.019 | 2.938 | 0.087 | 1.034 | 0.995 | 1.073 |
| Cys-C (mg/L) | 5.133 | 0.726 | 49.990 | <0.001 | 169.506 | 40.854 | 703.289 |
| HDL-C (mmol/L) | -1.409 | 0.657 | 4.607 | 0.032 | 0.244 | 0.067 | 0.885 |
| LDL-C (mmol/L) | -0.073 | 0.084 | 0.768 | 0.381 | 0.929 | 0.789 | 1.095 |
| TG (mmol/L) | -0.392 | 0.185 | 4.513 | 0.034 | 0.676 | 0.471 | 0.970 |
| TC (mmol/L) | 0.623 | 0.147 | 18.048 | <0.001 | 1.865 | 1.399 | 2.487 |
| MHR | 0.017 | 0.590 | 0.001 | 0.977 | 1.017 | 0.320 | 3.230 |
| UA ($\mu\text{mol/L}$) | 0.000 | 0.002 | 0.020 | 0.888 | 1.000 | 0.997 | 1.004 |
| HbA1c (%) | 0.007 | 0.133 | 0.003 | 0.959 | 1.007 | 0.776 | 1.306 |

注：1 mmHg = 0.133 kPa；Lp-PLA2 为脂蛋白相关磷脂酶 A2；BMI 为体重指数；MHR 为单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值；Cys-C 为胱抑素-C；HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇；TG 为甘油三酯；TC 为总胆固醇；UA 为尿酸；HbA1c 糖化血红蛋白。

3.4. Lp-PLA2 与高血压肾病的相关性

3.4.1. Lp-PLA2 与慢性高血压并发症的关系

Lp-PLA2 与高血压肾病显著相关，与冠心病、颈动脉斑块、糖尿病也存在预期相关性(表 5)。

Table 5. Relationship between Lp PLA2 and complications of primary hypertension

表 5. Lp-PLA2 与原发高血压并发症的关系

| | P | OR | 95%置信区间 | |
|--------------|--------|-------|---------|-------|
| | | | 下限 | 上限 |
| 高血压肾病 | <0.001 | 5.077 | 3.172 | 8.125 |
| 冠状动脉粥样硬化性心脏病 | 0.009 | 2.976 | 1.317 | 6.725 |
| 颈动脉斑块 | 0.046 | 1.792 | 1.011 | 3.175 |
| 糖尿病 | 0.008 | 1.819 | 1.173 | 2.822 |

3.4.2. Lp-PLA2 与高血压肾病的相关性分析

Lp-PLA2 水平越高出现高血压肾病风险越高，在调整年龄、性别、高血压病程、HbA1c、BMI、TC、TG、HDL 和 LDL 后，Lp-PLA2 与高血压肾病呈正相关(OR = 3.087, P < 0.001)。Lp-PLA2 的每标准差(Standard Deviation, SD)增加也与高血压肾病强烈相关(P < 0.001)；调整冠心病、糖尿病和颈动脉斑块的存在、MHR 以及血压后，高 Lp-PLA2 组仍然与高血压肾病呈正相关(OR = 2.487, P = 0.003) (表 6)。

Table 6. Correlation between Lp-PLA2 and hypertensive nephropathy

表 6. Lp-PLA2 与高血压肾病的相关性

| Lp-PLA2 | 高血压肾病 | | |
|---------------|-------|-------------|--------|
| | OR | 95%置信区间 | P |
| 模型 1 | | | |
| Lp-PLA2 < 200 | 1.000 | | |
| Lp-PLA2 ≥ 200 | 5.077 | 3.172~8.125 | <0.001 |
| 每 SD 增加 | 1.015 | 1.011~1.018 | <0.001 |
| 模型 2 | | | |
| Lp-PLA2 < 200 | 1.000 | | |
| Lp-PLA2 ≥ 200 | 5.371 | 3.205~9.000 | <0.001 |
| 每 SD 增加 | 1.015 | 1.011~1.019 | <0.001 |
| 模型 3 | | | |
| Lp-PLA2 < 200 | 1.000 | | |
| Lp-PLA2 ≥ 200 | 3.087 | 1.728~5.513 | <0.001 |
| 每 SD 增加 | 1.012 | 1.007~1.016 | <0.001 |

续表

| 模型 4 | | | |
|---------------|-------|-------------|--------|
| Lp-PLA2 < 200 | 1.000 | | |
| Lp-PLA2 ≥ 200 | 2.487 | 1.356~4.559 | 0.003 |
| 每 SD 增加 | 1.011 | 1.007~1.016 | <0.001 |

注：模型 1 未调整；模型 2 是在模型 1 基础上加入了调整变量年龄、性别、高血压病程；模型 3 在模型 2 基础上加 HbA1c、BMI、TC、HDL-C、TG、LDL-C；模型 4 在模型 3 基础上加冠心病、糖尿病、颈动脉斑块、收缩、舒张压、MHR；BMI 为体重指数；MHR 为单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值；HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇；TG 为甘油三酯；TC 为总胆固醇；HbA1c 糖化血红蛋白；Lp-PLA2 为脂蛋白相关磷脂酶 A2；SD 为每标准差。

3.4.3. Lp-PLA2 与高血压肾病的 Spearman 相关分析

Spearman 相关分析显示 Lp-PLA2 与 eGFR 呈负相关($r = 0.372, P < 0.001$), 与 Cys-C 呈正相关($r = 0.239, P < 0.001$) (表 7)。

Table 7. Correlation between Lp-PLA2 and eGFR/Cys-c in different subjects

表 7. 不同受试者 Lp-PLA2 与 eGFR/Cys-c 的相关性

| | N | eGFR | | 胱抑素-C | |
|--------------|-----|--------|--------|-------|--------|
| | | r | P | r | P |
| Lp-PLA2 | 455 | -0.372 | <0.001 | 0.239 | <0.001 |
| 性别 | | | | | |
| 女 | 207 | -0.384 | <0.001 | 0.300 | <0.001 |
| 男 | 248 | -0.411 | <0.001 | 0.221 | 0.001 |
| 年龄 | | | | | |
| <60 岁 | 166 | -0.311 | <0.001 | 0.276 | <0.001 |
| ≥60 岁 | 289 | -0.396 | <0.001 | 0.210 | <0.001 |
| 高血压病程 | | | | | |
| <10 年 | 281 | -0.299 | 0.001 | 0.193 | <0.001 |
| ≥10 年 | 174 | -0.430 | <0.001 | 0.272 | <0.001 |
| HbA1c | | | | | |
| ≤9% | 429 | -0.353 | <0.001 | 0.240 | <0.001 |
| >9% | 26 | -0.592 | 0.001 | 0.296 | 0.134 |
| BP | | | | | |
| <140/90 mmHg | 230 | -0.355 | <0.001 | 0.225 | <0.001 |
| ≥140/90 mmHg | 225 | -0.388 | <0.001 | 0.239 | <0.001 |

注：1 mmHg = 0.133 kPa, Lp-PLA2 为脂蛋白相关磷脂酶 A2；HbA1c 糖化血红蛋白；BP 为血压。

4. 讨论

本研究揭示了 Lp-PLA2 与高血压肾病之间显著相关。分析发现 Lp-PLA2 与 Cys-C、UA、HbA1c、LDL-C、TC、TG、BMI、BP 呈正相关，而与 eGFR、HDL-C 呈负相关。这表明在原发性高血压患者中，Lp-PLA2 水平升高与高血压肾病风险增加有关。通过建立 logistic 回归模型并校正传统危险因素后，确认 Lp-PLA2 为高血压肾病的独立危险因素。

在我国，高血压肾病是原发性高血压最常见的并发症之一，本研究显示约 25% 的原发性高血压患者发展为高血压肾病。与非高血压肾病患者相比，高血压肾病更多见于老年、肥胖者，及有较长高血压病程、较高 HbA1c、BP、UA、TG 水平的患者，其血浆 Lp-PLA2 水平亦较高。这提示代谢环境异常可能触发高血压肾病的发展[10]。

高血压肾病通常被看作非炎性肾小球疾病，但研究显示其与炎症相关基因和通路表达的增加持续相关，既往研究表明炎症因子 CRP、IL-1 β 、TNF- α 等不断释放，且炎症因子相互作用而刺激炎症反应、损害血管内皮细胞且促进炎症因子的加速生成，形成一种恶性循环，导致肾脏血管管径变窄，血管壁弹性下降，而造成肾单位萎缩甚至消失及肾动脉硬化，最终造成蛋白尿和肾损伤[11]。此外，动脉粥样硬化、内皮功能障碍等与高血压引起的炎症有关的疾病与高血压肾病相关[12]，提示内皮功能损伤在肾微血管疾病早期发生，为肾病症状的临床表现奠定基础[13]。eGFR 和 Cys-C 作为高血压肾脏损害的早期指标[14] [15]，其异常反映了内皮功能障碍[16]，与心血管疾病风险增加相关[17] [18]。既往多项研究表明血管紧张素 II [19] [20] [21] [22] [23]、高同型半胱氨酸血症[24]、白介素 17/23、肝细胞因子[25]参与了高血压肾病的发生发展过程[26] [27]，本研究首次表明 Lp-PLA2 与高血压肾病发生发展有关。高水平的 Lp-PLA2 可能是高血压肾病的启动子。

本研究的局限性：① 血压控制不充分、未收集高血压及他汀类药物使用数据等，这些因素可能影响 eGFR 和 Lp-PLA2 水平，其关系需要进一步研究。② 这是一项横断面研究，需要进一步进行纵向前瞻性研究来确认 Lp-PLA2 与高血压肾病之间的因果关系。

5. 结论

总体而言，本研究表明 Lp-PLA2 水平升高与原发性高血压患者的高血压肾病发展密切相关，是其独立危险因素，暗示了高血压肾病的炎症反应机制。Lp-PLA2 可能成为高血压肾病早期检测和治疗的新靶点。

利益冲突声明

本研究所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Visseren, F.L.J., Franois, M., *et al.* (2022) 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*, **23**, e3-e115.
- [2] 张和平, 刘佳丽, 唐金城, 等. 抑制血管紧张素 II 型受体对血管紧张素 II 诱导的高血压肾病中肾脏纤维化和足细胞损伤的作用研究[J]. *临床肾脏病杂志*, 2022, 22(4): 315-322.
- [3] 高血压肾病诊治中国专家共识组成员. 高血压肾病诊断和治疗中国专家共识(2022) [J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(4): 307-317.
- [4] Griffin, A.K. (2017) Hypertensive Kidney Injury and the Progression of Chronic Kidney Disease. *Hypertension*, **70**, 687-694. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08314>
- [5] Hu, Y., *et al.* (2019) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Is a Risk Factor for Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **150**, 194-201. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.03.026>

- [6] Shi, Y., Zhang, P., Zhang, L., *et al.* (2007) Role of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Leukocyte Activation and Inflammatory Responses. *Atherosclerosis*, **191**, 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.001>
- [7] 周允, 魏利龙, 张瑞莘, 等. 冠心病患者血清 CTRP3 与 Lp-PLA2 水平监测的临床价值分析[J]. 中华检验医学杂志, 2021(7): 609-614.
- [8] 高血压联盟, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国高血压防治指南修订委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 33.
- [9] Jellinger, P.S., Handelsman, Y., Rosenblit, P.D., *et al.* (2017) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice*, **23**, 1-87.
- [10] 任荣, 刘颖, 莫颖. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白联合其他肾功能损伤指标在高血压肾病诊断中的临床意义[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(12): 1235-1238.
- [11] Hu, Y., Li, T.T., Zhou, W., *et al.* (2019) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Is a Risk Factor for Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **150**, 194-201. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.03.026>
- [12] 段学峰, 朱冬红, 徐光标, 等. 肾炎舒片联合缬沙坦胶囊对老年高血压肾病微炎症状态、营养不良及肾功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 194-197.
- [13] Hart, P.D. and Bakris, G.L. (2010) Hypertensive Nephropathy: Prevention and Treatment Recommendations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **11**, 2675-2686. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.485612>
- [14] Whelton, S.P., *et al.* (2015) Improving Cardiovascular Disease Risk Prediction with Albuminuria and Glomerular Filtration Rate. *American Journal of Kidney Diseases*, **67**, 179-181.
- [15] 魏丽丽, 徐新娟, 珠勒皮亚·司马义, 等. 血清胱抑素 C 在高血压患者肾功能评价中的应用[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(1): 79-81.
- [16] 魏晶, 周冬梅, 李培培, 等. 甘油三酯/胱抑素 C 比值联合 3 项指标对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(1): 58-64.
- [17] 王丽之, 黄若妃, 吕美艳, 等. 老年糖尿病肾病患者血清糖化血红蛋白、IL-6、胱抑素 C 与肾小球滤过率的相关性分析[J]. 中华全科医学, 2022, 20(6): 1019-1021.
- [18] 张艳辉, 张策. 脑小血管病导致的认知功能障碍与胱抑素 C 及炎症因子的相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(5): 656-659.
- [19] Tian, Y., Fan, Y., Chen, L., *et al.* (2022) Changes and Significance of Serum Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Lp-PLA2 in Patients with Hypertension and Coronary Heart Disease. *JPMA*, **72**, 1114-1117. <https://doi.org/10.47391/JPMA.3244>
- [20] Dash, P., Singh, V.K., Gautam, D., *et al.* (2022) Aspirin Resistance and Blood Biomarkers in Predicting Ischemic Stroke Recurrence: An Exploratory Study. *Brain Circulation*, **8**, 31-37. https://doi.org/10.4103/bc.bc_75_21
- [21] Chen, W., Guo, Y., Yao, X., *et al.* (2022) Correlation of Blood Lipid and Serum Inflammatory Factor Levels with Hypertensive Disorder Complicating Pregnancy. *Frontiers in Surgery*, **9**, Article ID: 917458. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.917458>
- [22] Ma, J., Shen, L., Bao, L., *et al.* (2021) A Novel Prognosis Prediction Model, Including Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen-4, Ischemia-Modified Albumin, Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Glial Fibrillary Acidic Protein, and Homocysteine, for Ischemic Stroke in the Chinese Hypertensive Population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **35**, e23756. <https://doi.org/10.1002/jcla.23756>
- [23] Čelovská, D., Vlčková, K. and Gonsorčík, J. (2021) Negative Association between Lipoprotein Associated Phospholipase A2 Activity and Baroreflex Sensitivity in Subjects with High Normal Blood Pressure and a Positive Family History of Hypertension. *Physiological Research*, **70**, 183-191. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934467>
- [24] Goldenberg, J.Z., Day, A., Brinkworth, G.D., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Low and Very Low Carbohydrate Diets for Type 2 Diabetes Remission: Systematic Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Randomized Trial Data. *BMJ*, **372**, m4743. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4743>
- [25] 吉晓媛, 何林, 苏永秀. 2 型糖尿病肾病患者 sEng, Lp-PLA2 和 INS 表达水平及意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(3): 469-472.
- [26] Du, X., Ma, X., *et al.* (2023) B Cell-Derived Anti-Beta 2 Glycoprotein I Antibody Mediates Hyperhomocysteinemia-Aggravated Hypertensive Glomerular Lesions by Triggering Ferroptosis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01313-x>
- [27] 杨晓萍, 张翼, 张冯佐, 等. 健脾清化方治疗原发性慢性肾脏病 3 期脾肾气虚兼湿热证型患者的临床观察及对瘦素与白介素 6 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7526-7531.